

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

806

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Pierre GERMENOT

Ex-Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine de Lyon

Né à Boussac (Creuse), le 19 septembre 1904

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA VIRULENCE DU PNEUMOCOQUE
DANS LES MÉNINGITES
SANS RÉACTION LEUCOCYTAIRE

Président : F. BEZANÇON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Pierre GERMENOT

Ex-Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine de Lyon
Né à Boussac (Creuse), le 19 septembre 1904

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA VIRULENCE DU PNEUMOCOQUE
DANS LES MÉNINGITES
SANS RÉACTION LEUCOCYTAIRE

Président : F. BEZANÇON, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1935

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie.....	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale.....	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER ... Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri) ... Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL ... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY..... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI .. Neurologie et Psychiâtrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET... Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE ... Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIÉ..... Chimie biologique.
 SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale
 J. BEZANÇON... Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX..... Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ..		BROCQ.....	
AUBERTIN		CADENAT.....	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL.....		HEITZ-BOYER...	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT.....		QUENU	
DUVOIR.....		SCHWARTZ.....	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLERY-RADOT.....			
SÉZARY			

MM.

ECALLE	} Clinique obstétricale.
GUÉNIOT	
LE LORIER.....	
LÉVY-SOLAL	
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
FREY.....	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FAMILLE

A MON MAITRE

LE DOCTEUR M. GUERBET

Professeur de Bactériologie à l'École de Médecine de Rouen
Chevalier de la Légion d'honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. BEZANÇON

Professeur de clinique à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'honneur

*Qui nous a fait le très
grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.*

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON
ET DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE ROUEN

A MES MAITRES
DES HOPITAUX DE LYON (*stage*)
ET DE ROUEN (*stage et externat*)

MEIS ET AMICIS

INTRODUCTION ET HISTORIQUE

De tout temps l'attention des cliniciens a été attirée par l'apparition de phénomènes méningés au cours des affections pulmonaires aiguës.

En 1858, Rilliet et Barthez (119) furent les premiers à décrire « la pneumonie cérébrale » dont ils distinguèrent la forme éclamptique et la forme méningée avec assoupissement et délire. Pour Immermann et Heller (71) il y avait coexistence de pneumonie et de méningite. Lancereaux attribuait les « méninges suppurées » à des embolies à point de départ endocardique. Mais la méningite à pneumocoque ne pouvait devenir une entité définie avant l'ère bactériologique. C'est en 1883 que Talamon (131) décrivit le microbe de la pneumonie dont Fraënkel, l'année suivante compléta l'histoire bactériologique. Netter (103) dans un important mémoire, montra en 1887, qu'au cours de la pneumonie, c'est le pneumocoque qui est à l'origine de la méningite. En Allemagne, Weichselbaum (143) en arrivait à des conclusions analogues, mais c'est Hutinel (67) qui eut le mérite d'appeler l'attention sur les méningites sans réaction purulente. A ce sujet il écrivait :

« Existe-t-il dans les méninges comme dans la plèvre deux sortes d'inflammation, les unes avec suppuration, les autres sans suppuration. »

Quincke (117), en 1893, proposa le nom de « ménin-gite séreuse » pour les formes spéciales d'inflamma-tion méningée ne s'accompagnant d'aucune exsu-dation purulente. Dupré (42) en 1894, employa le terme de « méningisme » pour tous les états méningés curables. Ce mot fit fortune et fut prétexte à de mémorables discussions tant à l'Académie de Méde-cine avec Cornil et Durante (27), Colin (25), qu'à la Société Médicale des Hôpitaux (Hutinel (68), Gilles de la Tourette (49), Huchard (63), Comby (26), etc...).

Les premières recherches bactériologiques n'avaient pas permis de trouver de germes micro-biens dans les méningites séreuses. Lorsque Levi (82) en 1897 dans un cas où ni l'examen direct, ni les cul-tures n'avaient donné de résultat, a pu obtenir du pneumocoque par inoculation à la souris. Cet auteur en vint à se demander alors si les méningites séreuses et le méningisme n'étaient pas tout simplement des méningites atténuées. La ponction lombaire pra-tiquée par Quincke pour la première fois en 1890 et introduite en France par Marfan (87) en 1896, permit d'élargir le champ des recherches, qui allaient se préciser dès 1900 grâce au cyto-diagnostic de Widal, Sicard et Ravaut (145).

Depuis, de nombreux travaux ont paru. Le li-quide céphalo-rachidien retiré par ponction dans les méningites para-pneumoniques fut trouvé clair

ou trouble. Les réactions cytologiques furent plus ou moins marquées et Hutinel (69) pouvait écrire dès 1902 : « Dans les méninges comme dans les autres organes les réactions éveillées par les agents irritants peuvent se montrer à tous les degrés depuis la fluxion jusqu'à la suppuration, entre ces deux extrêmes il existe une foule d'intermédiaires. » Roger Voisin (140), dans une revue d'ensemble, reprit l'étude de la question et montra que les méninges peuvent présenter au cours de la méningite à pneumocoque tous les degrés de réaction.

Quant aux formes de méningite avec dissociation cyto bactériologique, Ménétrier et Aubertin (91) en avaient apporté la première observation complète en 1902, soulignant le contraste entre la discrétion ou l'absence même de réaction leucocytaire et la pullulation microbienne. Mais ce n'est qu'en 1908 que sous l'impulsion d'Achard, de nombreux cas furent présentés à la *Société Médicale des Hôpitaux de Paris* par Guillemot et Ribadeau-Dumas (56), Triboulet (134), Méry et Parturier (92), Achard et Ramond (6), Castaigne et Debré (20), etc... En 1909, par Dévé dans la *Normandie Médicale* (37). En 1911, Chardon (20 bis) consacra sa thèse à l'étude de « l'envahissement massif du liquide céphalo-rachidien par des micro-organismes avec absence de réactions cellulaires au cours des méningites cérébro-spinales ».

De nouvelles observations furent publiées depuis, par Lafforgue (74), Monier-Vinard et Donzelot (96),

Bickel (17), Guerbet et Hideux (53), etc... Achard (3) étudia ces formes de méningite dans une de ses leçons de clinique à Beaujon et, en 1925, Pouillot (115 *bis*) soutenait sa thèse sur les méningites à pneumocoques avec dissociation cyto-bactériologique et envahissement massif du liquide céphalo-rachidien, faisant rentrer dans ce cadre toutes les réactions méningées que longtemps on avait décrites sous les noms de méningite séreuse ou de méningisme.

Ces cas de dissociation cyto-bactériologique sont maintenant admis et bien connus quoique les observations en soient restées relativement rares, par rapport aux formes méningées purulentes classiques. En 1925, Pouillot en a relevé 27 cas dans la littérature dont 16 à pneumocoque. Toutes ces observations étaient dues à des auteurs français ; malgré ses recherches il n'en a trouvé aucune dans la littérature étrangère.

Mais il semble que l'on se soit jusqu'ici assez peu attaché à l'étude bactériologique approfondie du pneumocoque en cause et notamment à la question de virulence du germe. Pour la plupart des auteurs, et si l'on en juge par l'évolution brutale des cas observés, il était admis que cette variété de méningite à pneumocoque sans réaction leucocytaire était foudroyante. Cependant Castaigne et Debré (20), Achard et Grenet (4) ayant noté des cas suivis de guérison se demandèrent si cette évolution favorable n'était pas due à une virulence atténuée du germe.

Personnellement nous avons réuni quatre observations qui n'ont pas encore été publiées et dont trois se sont terminées par la guérison complète sans d'ailleurs qu'on puisse invoquer l'action du traitement spécifique qui a été, ou nul ou pratiquement inexistant. Nous avons été amenés à étudier la virulence du pneumocoque dans ces quatre cas. Tel est l'objet de ce travail.

Nous commencerons par un chapitre d'ensemble sur les méningites à pneumocoque nous aborderons ensuite l'étude des méningites sans réaction leucocytaire en résumant les cas publiés avant nos observations que nous exposerons *in extenso*; enfin, dans un dernier chapitre, nous nous proposons d'étudier les caractères, la virulence et les races du pneumocoque en cause dans les méningites sans réaction leucocytaire que nous avons eu l'occasion d'observer.

CHAPITRE I

LES MÉNINGITES A PNEUMOCOQUE

Si le pneumocoque n'est pas, comme on le croyait avant la pratique de la ponction lombaire, l'agent le plus fréquent de la méningite cérébro-spinale aiguë, son rôle demeure considérable dans l'étiologie des syndromes méningés.

La méningite à pneumocoque est généralement secondaire à une pneumopathie pulmonaire qui précède de quelques jours, douze à quinze au maximum, l'apparition des signes méningés, parfois les deux affections éclatent simultanément, plus rarement la méningite semble précéder la pneumopathie pulmonaire qui est latente, masquée par le syndrome méningé.

La pneumonie lobaire se complique plus fréquemment (8 % d'après Osler) de méningite que la broncho-pneumonie. La méningite à pneumocoque peut être encore secondaire à une pleurésie (Paisseau, Alajouanine, Duchon (112)), à une otite, une sinusite, à des lésions oculaires (de Lapersonne (75), Morax (98)). Dans d'autres cas, elle survient au cours

de diverses maladies, elle a été ainsi observée lors d'une appendicite (Churchill (22)), d'une dothiénenterie (Dervitte (36)), d'une diphtérie (Méry et Parturier (93)), d'une néphrite scarlatineuse (Hutinel (70)) ; l'état de moindre résistance de l'organisme permettant dans ces cas une exaltation de virulence du pneumocoque, hôte saprophyte normal des cavités bucco-pharyngées.

Enfin elle peut être primitive (5 % d'après Churchill (22)), localisation initiale et isolée de l'infection pneumococcique comme l'ont observé Achard et Laubry (5), Achard et Grenet (4), Ménétrier et Aubertin (91), Hudelo et Merle (64). Sans nier l'existence de cette forme, Bickel (17) la croit moins fréquente et pour lui il ne s'agirait souvent que d'une localisation secondaire — le foyer primitif passant inaperçu en raison de l'évolution rapide de la maladie.

Pour Widal, Gadaud et Lemierre (147), c'est par voie sanguine qui se ferait l'envahissement des méninges par le pneumocoque au cours de la pneumonie et des autres affections pneumococciques, Sicard et Hagueneau (127) écrivent à ce sujet que, pour la plupart des auteurs, « le microbe pénétrerait par voie sanguine et se localiserait sur les centres nerveux à la faveur d'une septicémie souvent épisodique, susceptible d'être décelée seulement par l'hémoculture. Cette septicémie sanguine peut être sans lendemain tandis que l'infection méningée se fixera, colonisera et s'étendra aux méninges ». C'est

aussi l'opinion de Lemierre (77) pour qui « trop souvent le pneumocoque présent dans la circulation a tendance à se fixer sur les méninges », toutefois pour Achard (2) on ne peut à *priori* repousser la possibilité d'une invasion par la voie lymphatique à la faveur des inflammations muqueuses des cavités bucco-pharyngées et sinusales. Dans quelques cas, comme il en a été relaté notamment par Thaon (132), Balduzzi (8 *bis*), la méningite pneumococcique complique un traumatisme cranien ; c'est alors par effraction de la cavité crânienne que pénètre le pneumocoque, hôte des cavités buccale et rhinopharyngée et que Bezançon et Griffon (14), dès 1897, ont retrouvé d'une façon constante à la surface des amygdales.

Souvent la méningite secondaire à une pneumopathie est cliniquement latente, masquée par l'affection causale et ne se signale que par une réascension de la courbe thermique et un syndrome méningé (délire, convulsions) parfois si fruste qu'il peut être confondu avec une simple réaction des méninges « si fréquente chez l'enfant », Achard (2).

Primitive, la méningite à pneumocoque a un début brusque, foudroyant même dans certain cas comme celui relaté par Galliard (47), ou bien elle débute par un grand frisson comme la pneumonie, avec température, céphalalgie, vomissements, raideur de la nuque. Pour Voisin et Stevenin (141), elle se caractérise par la brièveté de l'invasion ; le premier stade d'excitation faisant défaut, la phase de dépression

et de paralysie s'installe d'emblée, aboutissant au coma et à la mort.

Quant à la réceptivité elle est maxima aux âges extrêmes de la vie : chez l'adulte le surmenage nerveux, certains propathies cérébrales, divers états physiologiques (grossesse, lactation) ou pathologiques (misère, cachexie) l'alcoolisme enfin seraient autant de facteurs prédisposants.

La méningite à pneumocoque donne lieu généralement à la symptomatologie classique des méningites aiguës. Le trépied méningitique des anciens (céphalée, vomissements et constipation), la raideur de la nuque, le signe de Kernig, la contraction des membres et les troubles oculaires, notamment la mydriase et l'inégalité pupillaire, Achard (2) a attiré l'attention sur l'apparition parfois tardive du Kernig (8 jours dans un cas). Quelquefois on observe des hémiparésies ou même des hémiplegies (cas de Lesieur et Froment rapportés l'un avec Garin (80) l'autre avec Courozier (79). Les réflexes tendineux sont plus ou moins modifiés, l'herpès accompagne souvent la méningite pneumococcique primitive (Achard (3 *bis*)), l'albuminurie est fréquente et la température élevée. Outre cette symptomatologie classique, divers auteurs se sont attachés à décrire des formes un peu particulières. C'est ainsi que Lafforgue (73) classe les méningites à pneumocoque en quatre catégories : un type suraigu dit apoplectiforme avec évolution mortelle très rapide, une forme aiguë la plus commune, une su-

baiguë avec syndrome méningé fugace, c'est à cette variété que pour lui on aurait à tort réservé le terme de « méningisme » alors qu'il s'agirait de pneumococcémie méningée parapneumonique ; enfin une forme chronique ou plus exactement latente qui représenterait pour Lieber-Meister le $\frac{1}{3}$ des cas observés, elle serait pour Hanot (60) particulièrement fréquente chez les vieillards. Mouisset et Nové Josserand (99) en ont rapporté trois cas et font remarquer à ce propos que si l'agitation, le délire, la stupeur peuvent exister dans la pneumonie en dehors de la méningite, par contre la céphalée, les vomissements, l'élévation de la température doivent attirer l'attention sur les centres nerveux.

Le diagnostic de la méningite à pneumocoque lorsqu'elle est secondaire à une pneumonie, peut-être en défaut soit parce que l'affection pulmonaire est méconnue, soit parce que la méningite n'a pas de signes suffisamment accusés et qu'on met sur le compte des troubles nerveux sans lésions méningées le syndrome méningitique lui-même. Secondaire à une otite, la méningite à pneumocoque doit être distinguée d'autres complications possibles : la thrombophlébite des sinus et l'abcès du cerveau. Primitive, nous l'avons vu, la méningite à pneumocoque par sa rapidité d'évolution se distingue assez bien des autres méningites. Celle à méningocoque n'a pas en général cette brutalité. La méningite tuberculeuse évolue longtemps à bas bruit d'une façon irrégulière et engendre plus volontiers des

syndromes basillaires — le coma urémique dans des cas exceptionnels pourrait prêter à confusion. Dans ces cas, Achard (2) conseille la ponction lombaire et l'examen cyto bactériologique du liquide céphalo-rachidien pour préciser le diagnostic, c'est aussi l'opinion de Lemierre (77) qui a écrit récemment : « Naturellement, pendant la vie le diagnostic de la nature pneumococcique de la maladie ne peut être fourni avec certitude que par la ponction lombaire car d'autres méningites, notamment celles à méningocoque, peuvent débiter de la même façon et donner les mêmes symptômes. »

Dans la méningite pneumococcique, le liquide retiré par ponction lombaire est le plus souvent hypertendu, trouble jusqu'à être « sirop d'orgeat », parfois même visqueux au point de ne sourdre que goutte à goutte, quelquefois jaunâtre quand à l'exsudat inflammatoire s'associent de minimes hémorragies méningées ; ces cas de xanthochromie ont été signalés notamment par Bard (9) et Mestrezat (94). Le liquide abandonne au repos un coagulum fibrineux en réseau ou en flocons et il est riche en albumine — les chiffres trouvés vont de 2 à 7 grammes et Mestrezat (94) en a vu jusqu'à 11 gr. 60. Le taux des chlorures est abaissé comme dans les autres méningites aiguës non tuberculeuses, on a noté 7,66 (Achard et Laudry (5), 6,70 (Achard et Grenet (4). Le glucose est diminué comme dans toutes les méningites septiques. Mestrezat (94) signale qu'il peut disparaître complètement.

En somme, le liquide céphalo-rachidien de la méningite à pneumocoque ne se distingue pas essentiellement, au point de vue chimique, de la méningite cérébrospinale si ce n'est peut-être par une albuminorachie plus élevée et une formation plus abondante de fibrine. A l'examen bactériologique on rencontre généralement du pneumocoque à l'examen direct, plus ou moins abondant, prenant le gram, lancéolé, parfois encapsulé. La culture doit être faite sur milieu au sang ou sur gélose ascite. Quant à l'examen cytologique du culot, il montre, en règle générale, un grand nombre de polynucléaires plus ou moins altérés, mais cette formule, si elle est classique, n'est pas constante. Lafforgue (72) a observé, en dehors de la formule typique, des cas de lymphocytose sans transformation ultérieure et d'une façon moins exceptionnelle une lymphocytose initiale faisant place très rapidement à de la polynucléose — nous omettons volontairement ici la quatrième forme envisagée par cet auteur — (dissociation cytobactériologique avec envahissement microbien) qui doit faire plus spécialement l'objet de ce travail.

Quant au pronostic de ces formes suppurées il est habituellement assez sombre. « Depuis longtemps, écrit à ce propos Guichot (54), la méningite cérébrospinale à pneumocoque est considérée comme étant plus grave que la méningite à méningocoque ». Pour Gauthier (52), la mortalité est évaluée à 75 % pour la méningite à pneumocoque, tandis qu'elle ne serait

que de 21 % lorsqu'il s'agit de méningocoque. Dans une de ses leçons cliniques de Claude Bernard, Lemierre (77), prenant prétexte de deux cas de méningite pneumococcique curable, en note l'intérêt, « la guérison des méningites à pneumocoque étant une éventualité exceptionnelle ». Cet auteur, dans ses recherches bibliographiques, n'a relevé qu'une dizaine de cas de guérison dans la littérature médicale de ces trente dernières années. Ces méningites à évolution favorable ont été les unes primitives, les autres secondaires à des otites ou à des pneumonies.

CHAPITRE II

LES MÉNINGITES SANS RÉACTION LEUCOCYTAIRE

Les méningites sans réaction leucocytaire sont caractérisées par un envahissement du liquide céphalo-rachidien par de très nombreux germes pathogènes sans éléments figurés à l'examen cytologique — il y a à la fois dissociation cytotactériologique et envahissement microbien massif du liquide céphalo-rachidien. On ne saurait assimiler ces méningites aux simples réactions méningées qui peuvent accompagner la pneumonie et dans lesquelles la ponction lombaire permet de retirer un liquide clair, la réaction des méninges se traduisant par une lymphocytose modérée et passagère telle qu'on l'observe dans bien des maladies infectieuses. Certains auteurs après Dupré (42) ont parlé à ce propos de « ménin-gisme ». Pour Paiseau et Alajouanine (111) il ne semble pas qu'il y ait intérêt à conserver ce terme qui « eut avant l'ère de la ponction lombaire une fortune qu'expliquerait sans doute son manque de précision ». D'autres auteurs ont décrit des ménin-gites « séreuses » dans lesquelles il n'y aurait pas de

réaction cellulaire dans le liquide céphalo-rachidien souvent hypertendu, pas de microbes à l'examen direct, la culture seule décelant le germe en cause, Hemenway rapporte ainsi un cas de pneumonie lobaire avec symptômes méningés et hypertension du liquide céphalo-rachidien, liquide clair, renfermant cependant du pneumocoque. Cet auteur classe les cas de ce genre dans les « méningites séreuses ». Ce n'est pas l'opinion de Voisin et Stevenin (141) qui en font de véritables méningites. Récemment, Sicard et Haguenau (127) étudiant cette question un peu confuse, ont demandé de réserver le terme de méningite « séreuse » à des états méningés bien définis et cliniquement caractérisés par de l'hypertension crânienne, une évolution assez longue et, anatomiquement, par l'absence de tumeur cérébrale et ils proposent le terme de méningo-cérébrite hypertensive. Ainsi il ne saurait plus y avoir de confusion entre ces états et la méningite sans réaction leucocytaire.

Dans ces formes le germe en cause est en général le pneumocoque (63 % d'après Chardon (20 bis)), mais on a trouvé les microbes les plus divers (staphylocoque, streptocoque, bacille d'Eberth, colibacille, etc...).

Le liquide retiré par ponction lombaire est clair ou légèrement louche, mais jamais franchement trouble comme lorsqu'il y a purulence — il est faiblement hypertendu et par agitation il se forme des ondes moirées que les auteurs comparent à celles

obtenues avec les cultures de colibacille. Une autre particularité du liquide est de ne pas s'éclaircir par la centrifugation, le culot obtenu est peu abondant et ne renferme aucun élément figuré, quelques rares polynucléaires plus ou moins altérés ou quelques lymphocytes. Contrastant avec cette réaction cytologique discrète, l'envahissement microbien est tel qu'au simple examen direct il donne l'impression d'une véritable culture. Au point de vue chimique rien ne distingue spécialement le liquide de celui d'une méningite purulente — même hyperalbuminorachie et même quantité importante de fibrine.

Comment se présentent ces malades : autant les résultats de l'examen du liquide céphalo-rachidien sont caractéristiques, autant l'aspect clinique en est banal. Les symptômes sont ceux que l'on rencontre dans les méningites classiques (trépied méningitique, Kernig, raideur de la nuque, troubles oculaires, etc...). Pouillot (115 *bis*) dans sa thèse écrit à ce propos que « le syndrome de dissociation cyto-bactériologique et d'envahissement microbien massif du liquide céphalo-rachidien n'imprime pas de caractères particuliers aux méningites à pneumocoque et que le diagnostic différentiel en est cliniquement impossible ». Nous allons exposer succinctement les différentes observations publiées qui sont, pour la plupart, secondaires à des pneumopathies pulmonaires.

Guillemot et Ribadeau-Dumas (56) observent chez un nourrisson de 5 mois, à la suite d'une affection

broncho-pulmonaire, un syndrome méningé suivi de mort en 3 jours. La ponction lombaire avait montré un fourmillement de pneumocoques contrastant avec la pauvreté de la réaction cellulaire (un à deux polynucléaires pour quatre à cinq champs).

Triboulet, Ribadeau-Dumas et Ménard (134) citent le cas d'un jeune enfant de 6 ans 1/2 envoyé à l'hôpital avec le diagnostic de méningisme lié à une lombricose. Les signes méningés s'aggravant, on pratique une ponction lombaire ; le liquide retiré est opalescent avec ondes soyeuses par agitation, il ne renferme que quelques leucocytes, par contre une grande quantité de pneumocoques très virulents pour la souris — l'enfant présentait des signes d'hépatisation de la base droite lors de l'examen nécropsique.

Dans l'observation de Méry et Parturier (93) il s'agit d'un nourrisson présentant au cours d'une diphtérie une congestion pulmonaire suivie de méningite aiguë franche — la ponction lombaire a permis de retirer un liquide non hypertendu, trouble. A l'examen cytot bacté riologique : quelques rares polynucléaires altérés et de nombreux diplocoques encapsulés prenant le gram. Quelques jours plus tard, nouvelle ponction lombaire : les polynucléaires ont augmenté, mais la proportion des leucocytes reste très faible par rapport à la richesse microbienne ; à l'autopsie : hépatisation pulmonaire.

Le malade de Castaigne et Debré (20) est atteint

de pneumonie avec réaction pleurale, les signes pulmonaires rétrocedent, mais on constate une raideur de la nuque et du Kernig. Dans le liquide céphalo-rachidien, absence de toute réaction leucocytaire avec envahissement massif de pneumocoque qui, inoculé à la souris, entraîna la mort de l'animal. Le malade succomba à une cachexie progressive.

Lesieur, Froment et Garin (80). Pneumonie grave, hémiplegie, ponction lombaire le 17^e jour — liquide limpide non hypertendu ; à l'examen cytologique : 3 éléments par millimètre cube à la cellule de Nageotte, constitués par des lymphocytes, à l'examen bactériologique : culture pure de pneumocoque avec inoculation positive à la souris. Une deuxième ponction confirma ces résultats ; guérison mais sans restitution *ad integrum* ; épilepsie spinale.

Dévé (37), P... Ferdinand, 19 ans, à son entrée à l'hôpital : douleur de la nuque, céphalée assez vive s'accusant lorsque le malade s'assied sur son lit ; Kernig ; submatité à la base droite ; le lendemain, vomissements avec expectoration marmelade d'abricot. Le 5^e jour, les signes méningés s'aggravent (apparition d'une raie méningitique, bradycardie relative : pouls 84 pour une température de 40°), tandis que les signes pulmonaires ne se sont pas précisés. La ponction lombaire ramène un liquide hypertendu, limpide, la centrifugation ne donne

aucun culot — 5 ou 6 leucocytes sans hématies — au milieu de débris fibrineux, 2 ou 3 polynucléaires en histolyse avec des amas de diplocoques lancéolés prenant le gram ; la culture n'a pas été faite. Le lendemain, on devait pratiquer une seconde ponction lombaire pour compléter l'examen bactériologique, mais le malade était transformé, la température était tombée de 39°8 à 37°9 ; pouls à 60 ; sueurs la nuit ; la céphalée avait diminué rapidement après la ponction et tous les mouvements de la nuque étaient libres ; vestiges de Kernig ; convalescence ; guérison rapide.

A propos de cette intéressante observation l'auteur fait remarquer qu'elle offre un exemple typique d'envahissement du liquide céphalo-rachidien par des microbes sans réaction leucocytaire, mais que, contrairement aux cas antérieurement publiés, l'envahissement microbien était relativement discret les microbes ne fourmillant pas en nappe uniforme sur les lames, mais se groupant par petits amas isolés ; un point sur lequel Dévé attire également l'attention est « l'action remarquable que la ponction lombaire a exercée sur les accidents méningés ; le soir même de la ponction, la céphalée, la raideur de la nuque, l'insomnie ont disparu et c'est à peine si le lendemain il restait un peu de Kernig. Bien mieux, la ponction faite au 5^e jour de la maladie semble avoir retenti sur la marche de l'infection pneumococcique elle-même et avoir provoqué une défervescence prématurée de la pneu-

monie, le soir de la ponction la fièvre tombait d'un degré et le lendemain elle était descendue à 37°9.

Sans doute observe-t-on de temps à autre, surtout chez l'enfant, des pneumonies tournant court avant le 7^e ou 8^e jour, même 3^e, 4^e ou 5^e comme ici, mais on m'accordera qu'il y a dans ce cas entre la défervescence précoce et la ponction lombaire au moins une coïncidence singulière d'autant plus singulière que la défervescence de la pneumonie se produit presque constamment, comme on sait, dans la nuit, tandis qu'ici elle s'est nettement dessinée dans la journée quelques heures après la ponction». Achard (2) a également insisté sur le rôle bienfaisant de la ponction lombaire qui diminue l'hypertension du liquide céphalo-rachidien et permet d'évacuer microbes, toxines et déchets cellulaires.

Guillain et Vincent (55) relatent le cas d'un homme de 42 ans présentant des signes tout à fait typiques de pneumonie du sommet droit, l'évolution en était normale lorsque le malade fut pris, au 6^e jour, d'un délire furieux avec raideur de la nuque et Kernig, une ponction lombaire permit de retirer un liquide louche avec abondance extrême de pneumocoque sans que « les recherches les plus minutieuses puissent déceler un seul élément figuré » ; l'inoculation à la souris confirma qu'il s'agissait bien de pneumocoque.

A l'autopsie du malade : infiltration leucocytaire des méninges.

Lesné et Simon (81) publient le cas d'un jeune enfant de 12 ans 1/2 qui est envoyé à l'hôpital pour méningite cérébro-spinale et épanchement purulent dans la plèvre gauche, deux ponctions lombaires ont été pratiquées : la première présentait une formule classique : pus et pneumocoque, par contre, la seconde faite le lendemain offrait un aspect tout différent — liquide trouble ne se clarifiant pas par la centrifugation — à l'examen cytobactériologique : purée de pneumocoques tassés les uns contre les autres et pas plus de 2 à 3 éléments cellulaires par champ, il y a donc eu là, en 24 heures, une modification de la formule qu'il est intéressant de noter. Mort au 12^e jour de la maladie.

Gros et Bauer (51). Marguerite L... 6 ans, catarrhe rhino-pharyngé, puis signes méningés suivis de coma, ponction lombaire, liquide trouble s'écoulant en jet ; ondes moirées ; à l'examen microscopique, véritable culture microbienne alors qu'il n'y a pas plus de 12 leucocytes par millimètre cube à la cellule de Nageotte, liquide très riche en albumine, ne réduisant pas la liqueur de Fehling. Les cultures et l'inoculation à la souris permettent d'identifier le pneumocoque. L'enfant a succombé au troisième jour de la maladie.

Achard (2) publie, en 1921, le cas d'une femme de 45 ans observée en ville avec le docteur Rouillard ; on pense à une pleurésie diaphragmatique lorsque

éclatent les signes méningés avec coma, Kernig, un peu de raideur — une ponction lombaire permet de retirer un liquide hypertendu, d'aspect moiré, dans lequel l'examen montra quelques rares polynucléaires, mais, par contre, une quantité tellement abondante de pneumocoques qu'ils formaient, nous dit l'auteur « un véritable feutrage ». La malade succomba quelques heures après.

Lafforgue (74) relate le cas d'un homme qui, après un épisode pneumonique, présente des phénomènes méningés (Kernig, raideur, ventre rétracté, vomissements), une première ponction lombaire, faite au début des incidents méningés, donne une légère lymphocytose, mais le lendemain le liquide céphalo-rachidien est louche, hypertendu et à l'examen direct on trouve une purée de pneumocoque accompagnée d'une polynucléose très discrète. Le malade meurt dans la journée.

Paisseau et Alajouanine (111). Jeune homme de 21 ans : foyer pneumonique droit ; évolution normale ; le 10^e jour demi-coma ; signes méningés frustes. La ponction lombaire permet de retirer un liquide clair renfermant de rares leucocytes et une quantité importante de pneumocoque. Le malade est sorti guéri de l'hôpital, sans aucune séquelle.

Paisseau (11), dans le *Paris Médical*, publie le même cas d'une femme âgée de 48 ans, présentant

une pleurésie purulente droite et un foyer de pleuropneumonie à la base gauche — l'affection évolue normalement — on fait une pleurotomie lorsque deux jours plus tard apparaissent des signes méningés frustes (Kernig à peine ébauché, raideur de la nuque) le liquide céphalo-rachidien renferme quelques très rares polynucléaires altérés et un très grand nombre de diplocoques lancéolés, encapsulés, prenant le gram, il s'agit, après étude bactériologique, d'un pneumocoque type X, insoluble dans la bile. Mort du malade 24 heures après le début des signes méningés.

Hideux et Guerbet (53). Jeune fille de 14 ans : pneumonie typique droite ; 2 jours après, apparition des signes méningés (Kernig, raideur de la nuque, exagération des réflexes rotuliens, oligurie, vomissements), la ponction lombaire permet de retirer un liquide non hypertendu sans réaction leucocytaire ; à l'examen bactériologique, nombreux diplocoques que les cultures et l'inoculation à la souris permettent d'identifier au pneumocoque. Les auteurs attirent l'attention sur l'amélioration qui a suivi la ponction lombaire ; dès le lendemain la situation était totalement modifiée : température 36, pouls 88, sueurs abondantes, guérison sans séquelle.

Hamberger et Swirsky cités par Pouillot (115 *bis*). Femme de 63 ans: hépatisation du sommet droit, entre dans le coma, signes méningés (Kernig, raideur, raie méningitique). Ponction lombaire : liquide légèr-

ment hypertendu ; ondes moirées par agitation ; à l'examen direct : purée de diplocoques prenant le gram, quelques très rares polynucléaires. Mort en 24 heures.

Paisseau cité par Pouillot (115 *bis*). Homme de 49 ans : pneumonie grave, puis coma ; liquide louche qui s'écoule goutte à goutte ; réaction leucocytaire très discrète ; très nombreux pneumocoques.

Le docteur Bonvoisin, d'Elbeuf, a bien voulu nous autoriser à reproduire un cas qu'il a récemment observé chez un nourrisson de quelques mois qui présentait de la rhino-pharyngite banale, 2 jours plus tard signes méningés graves : contractures, raideur de la nuque, Kernig, fontanelle tendue, état subcomateux, température élevée, la ponction lombaire permit de retirer un liquide trouble, moiré ; après centrifugation l'examen direct montrait une culture pure de pneumocoques encapsulés, il n'y avait, par contre, aucun élément cellulaire ; l'enfant est mort la nuit suivante.

Dans d'autres cas ces méningites apparaissent comme primitives et la première observation publiée est précisément celle de Ménétrier et Aubertin (91) qui, en 1902, attirèrent l'attention sur ces cas de dissociation cytobactériologique avec envahissement microbien. Il s'agissait d'une jeune femme de 28 ans présentant à l'entrée un syndrome méningé très net qui fit porter le diagnostic de méningite probable ;

la ponction lombaire permet de retirer 5 centimètres cubes d'un liquide clair à l'examen, après centrifugation, on retrouva quelques rares leucocytes et une très grande quantité de microbes, l'identification et l'inoculation à la souris montrèrent qu'il s'agissait de pneumocoque. A l'autopsie ni lésion pulmonaire, ni autre localisation pneumococcique.

Achard et Ramond (6). Femme de 32 ans, prise brusquement de céphalée avec vomissements, tombe d'emblée dans le coma, la ponction lombaire est faite le lendemain : liquide céphalo-rachidien opalin, hypertendu renfermant une très grande quantité de diplocoques lancéolés et quelques rares polynucléaires à l'examen cytologique ; à l'autopsie rien ne permet de rattacher cette méningite à une autre affection pneumococcique.

Gaujoux et Maillet (48). G... L..., 10 mois : syndrome méningé fruste. Ponction lombaire : liquide hypertendu, eau de roche, pas de culot appréciable, grand nombre de pneumocoques encapsulés, aucune réaction leucocytaire, albuminorachie = 0,40 ; guérison après traitement électrique.

Ducastaing (38). Jean L..., syndrome méningé. Herpès. Ponction lombaire : liquide trouble, quelques rares polynucléaires et lymphocytes, diplocoques nombreux, les cultures permettent d'identifier le pneumocoque ; guérison.

Monier, Vinard et Donzelot (96). Laitier de 54 ans envoyé dans le coma pour méningite aiguë. A l'entrée on fait une ponction lombaire, le liquide retiré est jaune-verdâtre, l'agitation fait naître des ondes moirées. Après centrifugation, mince culot grisâtre, culture pure de pneumocoque à l'examen direct ; à l'examen cytologique ; quelques très rares polynucléaires altérés. Le lapin inoculé meurt en 24 heures. A l'autopsie du malade rien aux poumons si ce n'est une légère zone de splénisation avec inflammation alvéolaire récente et lésions bronchiques banales. On y rencontre du pneumocoque, mais les auteurs ne pensent pas que ce microbe ait joué un rôle pathogène important dans le processus étudié, ils concluent à une forme primitive.

Bickel (17), relate le cas d'un homme de 63 ans atteint d'agitation et délire, puis il tombe dans le coma. A la ponction lombaire : liquide louche, aspect moiré, pneumocoque encapsulé en quantité telle qu'il donne « l'impression de culture pure », impossible de trouver un seul élément cellulaire, malgré un examen soigneux. A l'autopsie : aucune lésion primitive susceptible d'expliquer la méningite.

Un cas de méningite à pneumocoque sans réaction leucocytaire secondaire à une fracture du crâne a été publié par Dopter (40). Phénomènes méningés quelques jours après le traumatisme cranien. A la

ponction lombaire : absence de réaction leucocytaire dans un liquide ambré qui donne à l'ensemencement du pneumocoque, une seconde ponction permet de retirer un liquide louche riche en polynucléaires et en pneumocoque, il est à remarquer que là encore, comme dans l'observation de Lesné et Simon précédemment citée, il y a eu transformation de la formule au cours de l'évolution de la maladie. La méningite sans réaction leucocytaire a évolué vers la purulence alors que dans le cas de Lesné et Simon c'était l'inverse,

Deux cas ont été secondaires à des abcès du cerveau. Castaigne et Debré (20) rapportent ainsi l'observation d'un malade ayant présenté des crises d'épilepsie jacksonienne et chez lequel on soupçonnait une méningite bacillaire. Le liquide céphalo-rachidien examiné montra du pneumocoque à l'état de pureté sans réaction leucocytaire. A l'autopsie : abcès superficiel du cerveau.

Le second publié par Achard (1) est comparable. Il s'agit d'un homme de 34 ans, entrant à l'hôpital avec une température de 39°, un pouls à 96, de la raideur et du Kernig, le liquide céphalo-rachidien trouble ne renfermait que quelques polynucléaires mais une innombrable quantité de pneumocoques, encapsulés ; à l'autopsie : abcès du cerveau gros comme une noix.

Enfin, un cas de méningite à pneumocoque avec dissociation cytobactériologique a été secondaire à une septicémie pneumococcique avec arthrites

multiples à pneumocoque. Le malade, examiné par Lemierre et Vaucher (78), était un homme de 47 ans admis dans le coma avec syndrome méningé ; à la ponction lombaire : liquide louche ne s'éclaircissant pas par centrifugation, le culot était constitué uniquement par des diplocoques lancéolés en quantité innombrable, les éléments cellulaires faisant défaut, les cultures et l'inoculation prouvèrent qu'il s'agissait de pneumocoque, une hémoculture pratiquée au début de l'affection avait révélé la présence de ce même microbe dans le sang. L'affection a été foudroyante ; mort en moins de 24 heures.

De l'exposé sommaire de ces différents cas relevés dans la littérature médicale il ressort que cette forme avec dissociation cyto bactériologique est le plus souvent secondaire (58 %) à une pneumopathie pulmonaire, comme c'est d'ailleurs le cas pour la méningite classique, 25 % des cas peuvent être considérés comme primitifs, mais Paiseau (115 *bis*) écrit à ce sujet : « Qu'on ne saurait être trop circonspect pour affirmer que le pneumocoque s'est fixé de prime abord sur le système nerveux central et ses enveloppes. Bien des lésions minimales pulmonaires ou pleurales ont pu passer inaperçues au cours d'un examen clinique complet ou même échapper aux investigations histologiques. »

Dans toutes ces observations le pneumocoque a été reconnu et identifié d'une façon certaine, mais les déterminations de groupe n'ont pas été faites, il faut d'ailleurs reconnaître que la plupart de ces

cas ont été publiés à une époque où la question des races de pneumocoque n'était pas connue ou encore à l'étude, la première classification proposée par l'École Américaine avec Sochez et Gillespie (39) et par Lister (86) en Afrique du Sud, date de 1913 et celle de Nicolle et Debains (107-108), actuellement adoptée, de 1919. Seule une observation de Paisseau (110), en 1923, nous apprend qu'il s'agissait d'un pneumocoque type X, insoluble dans la bile, par contre nous possédons les résultats des cultures et des inoculations que peu d'auteurs ont négligées.

Nous allons exposer les quelques cas que nous avons eu l'occasion d'observer personnellement et où nous avons essayé de donner une plus grande place à l'étude bactériologique.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS PERSONNELLES

BOUJU, GUERBET et GERMENOT.

Il s'agit d'une jeune femme de 22 ans qui a été prise brutalement, le 8 février 1929, d'un point de côté avec frisson et température à 40°. Les jours suivants apparurent l'expectoration rouillée caractéristique et des signes de condensation pulmonaire à la base gauche avec matité, augmentation des vibrations et souffle tubaire.

Au 7^e jour, la malade accuse de la raideur de la nuque avec rachialgie, céphalée sans Kernig, réflexes normaux, pas de troubles oculaires, la température se maintient à 39°. pouls à 120. — Le lendemain, par contre, on note un signe de Kernig très net, des vomissements à type cérébral, de la torpeur et de l'hyperesthésie diffuse de l'oligurie sans rétention d'urine — la céphalalgie s'est nettement aggravée. Devant ce syndrome méningé, on pratique une ponction lombaire (15 février), le liquide recueilli aseptiquement dans 2 tubes (tension 35 au Claude) apparaît louche et donne, par agitation, des ondes moirées comme s'il y avait du talc, au point que l'opérateur se demande si le bouchon du tube n'a pas été fortement talqué.

Une numération à la cellule de Nageotte montre l'absence de toute réaction cytologique ; après centrifugation on

obtient un culot réduit et, fait remarquable, le liquide surnageant reste louche.

A l'examen chimique :

Albumine	0,45 par litre.
Glucose	0,51 par litre.
Urée.....	0,35 par litre.

A l'examen cytologique, on retrouve quelques cellules endothéliales, quelques rares lymphocytes, mais aucune réaction polynucléaire.

A l'examen bactériologique direct, une pullulation microbienne de diplocoques lancéolés, prenant le gram ; on pense à du pneumocoque. La culture sur gélose ascite permet d'isoler quelques colonies qui, repiquées sur milieu T, donnent une abondante culture de pneumocoque. L'inoculation intramusculaire à la souris blanche lui communique une septicémie mortelle au 3^e jour seulement. Après autopsie on retrouve dans le cœur et dans le sang de l'animal du pneumocoque lancéolé, bien encapsulé.

A partir de cette souche microbienne nous avons fait les essais d'agglutination pour déterminer le groupe auquel appartient le pneumocoque en cause. Nous avons obtenu une agglutination avec le sérum antipneumo : type II. Nous avons contrôlé ce résultat sur le pneumocoque isolé des crachats (technique d'Armstrong 8). La lyse par la bile a été incomplète.

Quant au malade, sa pneumonie a évolué normalement, la défervescence de la température s'amorçant au 10^e jour. Fait à noter : dès la première ponction lombaire la céphalalgie s'est atténuée au point que sur la demande du malade 2 autres ponctions ont été pratiquées les 10^e et 12^e jours. Le liquide conservait d'ailleurs la même apparence trouble sans réaction leucocytaire et avec pullulation

microbienne. A ce moment la température est tombée à 38°3 puis à 37°9, la raideur de la nuque s'est notablement atténuée, mais avec persistance du signe de Kernig.

Le 15^e jour la malade se plaint de céphalalgie et insiste pour qu'il soit fait une 4^e ponction lombaire on retire seulement 4 centimètres cubes de liquide non hypertendu beaucoup plus clair que lors des précédentes ponctions et renfermant à l'examen cytologique quelques lymphocytes et de nombreuses cellules endothéliales. On ne retrouve plus de pneumocoque à l'examen direct, la culture sur gélose ascite et sur gélose au sang permet d'en isoler quelques rares colonies.

Le 16^e jour la malade se lève, complètement apyrétique, ne présentant plus au point de vue pulmonaire que quelques râles sous-crépitaunts de retour, le syndrome méningé a totalement disparu et tout rentre peu à peu dans l'ordre. Guérison sans aucune séquelle.

OBSERVATION II

Un cas de méningite à pneumocoques sans éléments cytologiques anormaux dans le liquide céphalo-rachidien, par GUERBET, LANGLOIS et GERMENOT.

Il s'agit d'un enfant âgé de 5 ans, M... Claude, qui jusqu'alors n'a jamais eu d'affection grave. Le début de l'affection se situe le 2 juin 1934. La température atteint brusquement 39° puis 40° et reste en plateau les jours suivants sans autres signes cliniques jusqu'au 5 juin ; le jeune malade accuse alors un point de côté gauche. Le 6, à l'auscultation, on entend un souffle à caractère tubaire tandis qu'apparaît de la diarrhée. La pneumonie évolue normalement jusqu'au 10 juin (8^e jour de la maladie), où l'on constate de la somnolence accompagnée de raideur de la

nuque. Le signe de Kernig est très net et il y a une inégalité pupillaire avec mydriase droite, pas de vomissements la somnolence s'aggrave et le malade ne prononce plus une parole. Il est en « chien de fusil ». Quant à la température elle oscille entre 39° et 40°. Devant le syndrome méningé on décide une ponction lombaire qui, pratiquée le 13, permet de retirer un liquide clair non hypertendu.

Examen cytologique. Quelques rares cellules endothéliales et aucun élément figuré anormal (ni polynucléaires, ni lymphocytes).

A l'examen chimique :

Albumine.....	0,35.
Glucose.....	0,42.

Examen bactériologique. On est tout de suite frappé par l'abondance des microbes — diplocoques nettement lancéolés, prenant le gram — on pense au pneumocoque et on fait des cultures :

1° Sur gélose ascite. On obtient des colonies transparentes « en goutte de rosée » ;

2° Sur gélose au sang. Les colonies sont plus épaisses et plus luxuriantes que sur la gélose ascite, on repique sur milieu T et sur sérum de lapin. Le milieu T se trouble et le sérum de lapin donne une culture abondante avec trouble uniforme. Le lait est coagulé et acidifié.

Inoculation à la souris : est négative au 3^e jour. On reprend alors les cultures sur gélose au sang qui sont enrichies par passage sur bouillon de foie (technique de Wirth) et on réinocule à la souris par voie intra-musculaire : mort en 48 heures de septicémie pneumococcique ; l'autopsie de l'animal permet de retrouver du pneumocoque lancéolé, bien encapsulé, dans le cœur, le sang et la rate hypertrophiée. Le même bouillon injecté par voie sous-

cutanée au lapin provoque un œdème au point d'inoculation, mais la mort est tardive (4^e jour), entre temps la première souris inoculée mourait à son tour au 5^e jour d'une septicémie pneumococcique.

Nous nous sommes adressés, pour établir la spécificité de race, aux sérums types et nous avons obtenu une agglutination massive avec le sérum homologue du type II.

Quant au malade, ses symptômes méningés ont regressé dès le 16 juin, soit le 6^e jour après leur apparition et le 15^e de la maladie.

Le Kernig et la raideur de la nuque ont disparu et seule la parole est restée un peu traînante. Le 1^{er} juillet, la guérison est complète. Le seul traitement a consisté en 2 injections par voie sous-cutanée de 2 ampoules de sérums anti-pneumococcique.

OBSERVATION III

Pneumococcémie méningée, par GUERBET, LESEILLE et GERMENOT.

Il s'agit d'une jeune fille âgée de 16 ans. Le 6 septembre 1933 sa température atteint brusquement 39°5, se maintenant en plateau entre 39° et 40° pendant six jours sans aucune localisation pulmonaire. Une hémoculture pratiquée a décelé la présence de pneumocoque dans le sang. Le 7^e jour sont apparus des signes de condensation pulmonaire à la base droite. La pneumonie a évolué normalement jusqu'au 17^e jour où se produisit la débacle urinaire accompagnée d'une défervescence de la température. On prévoyait une guérison rapide lorsque le 20^e jour la fièvre réapparut accompagnée de céphalalgie ; le lendemain, (21^e jour), température de 39°7 à 11 heures du matin et 38°6 le soir ; le 22^e jour : somnolence, diplopie, raideur

de la nuque, Kernig ; on décide de pratiquer une ponction lombaire qui est faite le soir même. Le liquide est louche mais non sirop d'orgeat, légèrement hypertendu.

A l'examen cytologique : quelques cellules endothéliales. rares polynucléaires, 1 tous les 5 ou 6 champs pouvant d'ailleurs provenir du sang (nombreuses hématies) ; pratiquement, aucune réaction leucocytaire.

A l'examen chimique :

Albumine.....	0,55.
Glucose.....	0,48.

A l'examen bactériologique direct on trouve une véritable culture de diplocoques lancéolés, gardant le gram et dont certains sont encapsulés ; on pense à du pneumocoque, les cultures sur gélose ascite et sur gélose au sang permettent d'isoler un pneumocoque qui, repiqué en milieu T, n'est qu'imparfaitement lysé par le milieu au taurocholate. L'inoculation à la souris par voie sous-cutanée provoque, le 3^e jour, un abcès local qui ponctionné donne du pneumocoque. On réinocule une souris avec ce pus d'abcès et cette fois l'animal meurt en 48 heures d'une septicémie pneumococcique généralisée.

Dans l'essai de détermination de groupe nous n'avons pas obtenu d'agglutination avec les sérums types antipneumococciques I-II-III, il s'agirait donc d'un pneumocoque appartenant au groupe X.

Trois nouvelles ponctions lombaires ont été pratiquées à quelques jours d'intervalle chez cette malade, les nouveaux échantillons de liquide céphalo-rachidien ont confirmé à l'examen les premiers résultats. Le liquide s'est progressivement éclairci et lors de la dernière ponction il y avait une légère lymphocytose (4 éléments par millimètre cube à la cellule de Nageotte), mais aucun microbe à l'examen

direct ; toutefois les cultures permirent encore d'isoler du pneumocoque.

Sans aucun traitement spécifique cette malade guérit et le 34^e jour elle ne présentait plus aucun signe méningé ni pulmonaire.

OBSERVATION IV

Méningite à pneumocoque sans réaction leucocytaire, par GUERBET, LOIZEMANT et GERMENOT.

J.. Jean, 13 mois, mère tuberculeuse, père bien portant, grand-père épileptique, vacciné au B. C. G. à sa naissance, revacciné à 1 an. Le 2 avril 1927, la température s'élève à 39°5 tandis qu'on perçoit des râles muqueux dans le poumon droit ; le 4, la température est de 40° et il y a obscurité respiratoire droite; le 6, 40°3, Kernig, raideur de la nuque, strabisme. Ponction lombaire pratiquée le 7 avril 1927, on retire un liquide trouble, homogène, non hypertendu.

A l'examen cytologique : rares polynucléaires non altérés (4 éléments par millimètre cube à la cellule de Naegotte).

A l'examen bactériologique direct : très nombreux diplocoques lancéolés, encapsulés, prenant le gram.

Culture sur gélose ascite, donne du pneumocoque ; on repique sur milieu T qui trouble en donnant une abondante culture. La culture sur gélose au sang permet d'obtenir le même résultat, le lait est coagulé et acidifié ; on pratique l'inoculation à la souris qui meurt en 38 heures d'une septicémie. A l'autopsie on retrouve du pneumocoque encapsulé dans le sang, la rate et le cœur.

Les cultures sur gélose au sang enrichies par passage sur bouillon de foie et inoculées à la souris provoquent en 24 heures une septicémie mortelle. La lyse dans le milieu au taurocholate est totale.

La recherche de l'agglutination par les sérums type étant restée négative, il s'agit d'un pneumocoque appartenant au groupe X.

L'enfant est mort le 9, au 7^e jour de la maladie.

CHAPITRE IV

VIRULENCE DU PNEUMOCOQUE ET GRAVITÉ DE L'AFFECTION

Ainsi dans les quatre cas que nous venons d'exposer il s'agit de méningite secondaire à des pneumonies, méningites sans réaction leucocytaire caractérisées par une pullulation microbienne dans le liquide céphalo-rachidien contrastant avec la pauvreté des éléments cellulaires. Trois cas ont été suivis de guérison complète sans aucune séquelle ce qui est à souligner, d'autant plus que sur les 27 cas relevés dans la littérature, 21 se sont terminés par la mort, 6 seulement ont guéri. La plupart des auteurs, impressionnés par les statistiques défavorables, ont insisté sur la gravité de ces formes sans réaction leucocytaire.

Pour Achard (2) « la pullulation microbienne est un signe d'immédiate gravité ; les microbes vivaces et virulents pullulant librement dans le liquide échappent à la phagocytose et portent une atteinte des plus sérieuses à l'organisme ». C'est aussi l'opinion de Lafforgue (73) pour qui le pronostic est fatal

quand il y a une richesse particulière du liquide céphalo-rachidien en micro-organismes. Guichot, dans sa thèse (54), en arrive à des conclusions identiques « l'absence de réaction cellulaire, l'abondance des microbes sont de mauvais signes et la mort est à peu près fatale ». D'autres auteurs ayant constaté des cas de guérison se sont demandés si ces formes bénignes ne seraient pas en rapport avec une moindre virulence du pneumocoque. C'est ainsi que Castaigne et Debré (20), dès 1908, écrivaient :

« Dans les cas où l'évolution a été relativement bénigne nous nous demandons si on ne peut pas mettre l'absence de réaction méningée sur le compte de la non-virulence des microbes — sans doute on sait que la moindre substance toxique provoque une réaction énergique du liquide céphalo-rachidien, mais s'il s'agit de microbes ne produisant aucune sécrétion toxique, ni irritante, ne peut-on admettre la possibilité de leur pullulation dans le liquide céphalo-rachidien sans réaction leucocytaire. » Chardon (20 bis), en 1911, a repris cette hypothèse d'une virulence atténuée du germe dans les méningites à évolution favorable. Lesieur, Froment, Garin (79) ayant vu également la guérison d'un malade se demandent s'il n'y aurait pas lieu de faire intervenir la non-virulence du microbe. Dans l'observation de Ménétrier et Aubertin (91) le pneumocoque inoculé à la souris ne la tue qu'en trois jours. Guillemot et Ribadeau-Dumas (56) ayant injecté sous la peau de deux souris du liquide céphalo-rachidien riche en pneumo-

coque n'ont obtenu aucune réaction chez les deux animaux qui ont survécu, il en a été de même dans un cas publié par Méry et Parturier (93).

Personnellement, dans les quatre cas que nous avons eu l'occasion d'étudier, les inoculations à la souris ont provoqué une septicémie à l'animal, mais l'évolution en a été souvent très lente et la mort n'a pu être obtenue que par des artifices augmentant la virulence du germe (enrichissement des cultures en milieu favorable, réinoculation après passage à l'animal). Ainsi dans l'observation n° 1 : 1 centimètre cube du liquide céphalo-rachidien inoculé à la souris par voie intra-musculaire n'est suivie de mort qu'au 3^e jour. Dans le cas n° 2, l'inoculation directe de 1 centimètre cube du liquide reste négative après 3 jours. On reprend alors les cultures enrichies par passage 24 heures à l'étuve sur bouillon de foie et l'inoculation d'une nouvelle souris avec 1/10 de centimètre cube par voie intra-musculaire détermine une septicémie mortelle en 48 heures, le lapin avec 1 centimètre cube en sous-cutané meurt au 4^e jour avec œdème au point d'inoculation. Quant à la première souris elle ne succombera qu'au 5^e jour.

L'inoculation directe du liquide céphalo-rachidien ne serait pas une technique recommandable. Cotoni Truche et M^{lle} Raphael (33) lui préfèrent l'inoculation du germe isolé par culture, ils signalent plusieurs cas dans lesquels les souris ont résisté à l'inoculation directe de 1 centimètre cube du liquide

céphalo-rachidien purulent, cependant très riche en pneumocoque alors qu'après culture en milieu T avec une quantité importante de germes ils obtenaient en 36 ou 48 heures la mort de l'animal. Nous pouvons nous demander si la virulence du germe n'a pas été modifiée par ce passage en milieu favorable. Dans notre observation n° 2, l'inoculation du germe obtenu par culture a en effet été beaucoup plus virulent pour la souris (mort en 48 heures) que le liquide céphalo-rachidien lui-même.

Quant au lapin, beaucoup moins sensible que la souris, nous lui avons inoculé sous la peau du ventre le pneumocoque du cas n° 2, après isolement par culture, la mort de l'animal a été obtenue en 4 jours, temps relativement assez long et qui est normalement, pour une virulence moyenne, de 30 à 48 heures.

Dans l'observation 3, l'inoculation de 1 centimètre cube de liquide céphalo-rachidien à la souris a provoqué un simple abcès local, ce qui est encore en faveur de la moindre virulence du germe et ce n'est qu'après réinoculation du pus de cet abcès riche en pneumocoques que la seconde souris a succombé en 48 heures à une septicémie généralisée.

Dans le cas n° 4, au contraire, l'inoculation de 1 centimètre cube de liquide céphalo-rachidien a été suivie de mort de la souris en 28 heures.

Ainsi le pneumocoque en cause dans les observations 1, 2 et 3 n'a pas montré une virulence très grande. Sans doute ne doit-on accueillir ces résultats qu'avec réserve, plusieurs auteurs et notamment

Cotoni (28-30) signalent que la virulence des différents échantillons de pneumocoque est extrêmement variable pour l'animal et l'on ne saurait de l'absence de virulence vis-à-vis de la souris ou du lapin conclure à la non-virulence pour l'homme. « La souris, écrivent à ce sujet, Cotoni, Truche et M^{lle} Raphaël (33), résiste souvent à l'inoculation de produits pathologiques riches en germes ou même de cultures pures de pneumocoque, bien des échantillons ne la font périr qu'à la dose de 1 centimètre cube de culture liquide. » Nobécourt, Paraf et Bonnet (109) ont même montré que le pneumocoque isolé au cours des pneumococcémies mortelles peut être avirulent pour la souris tandis que le micro-organisme isolé du mucus pharyngé d'enfants normaux est parfois capable de provoquer à une très faible dilution la mort de l'animal.

L'épreuve de la bile a été préconisée comme susceptible de donner des indications quant à la virulence du germe, c'est Neufeld (101) qui, le premier, en 1900 mit en évidence la lyse très rapide d'une culture de pneumocoque par la bile de lapin (0 cc. 1 de bile pour 1 à 2 centimètres cubes de culture). Neufeld et Haendel (102) attirèrent l'attention sur le rapport existant entre la virulence du pneumocoque et sa solubilité dans la bile. Cotoni, Truche et M^{lle} Raphaël (33) ont constaté que les pneumocoques très virulents pour la souris ou le lapin étaient lysés complètement par la bile. Lévy-Bruhl (84-85) a fait des constatations identiques avec le pneumo-

coque mucosus. L'insolubilité dans la bile correspondrait au contraire à l'avirulence du germe.

Personnellement nous avons étudié cette action de la bile dans trois cas. Nous nous sommes adressés à la solution de taurocholate de soude conseillée par Grunfeld et Lévy (83). A 1 centimètre cube d'une culture de 24 heures en milieu T on ajoute 3 gouttes d'une solution de taurocholate de soude à 5 % dans l'eau physiologique, l'éclaircissement du milieu laissé à la température du laboratoire a été très incomplète pour les pneumocoques des observations nos 1 et 3 ; par contre dans celui du cas n° 4 la lyse a été totale en deux minutes — il est intéressant de remarquer que ces résultats concordent avec la virulence vis-à-vis de la souris très sensible au pneumocoque de l'observation 4 et beaucoup moins au germe des cas n° 1 et n° 3.

Nous avons fait également les déterminations de groupe. Dans les observations 1 et 2 nous avons identifié le pneumocoque type II, tandis que dans les cas n° 3 et 4, n'ayant pas obtenu d'agglutination, avec les sérums types, nous avons classés les pneumocoques en cause dans le groupe X.

Quelle corrélation les bactériologistes admettent-ils entre les races de pneumocoques et la virulence ?

Pour Gundel et Wasu (59) le type X est dépourvu de virulence, il est l'hôte normal des voies respiratoires de l'homme ; les races I, II et III seraient, par contre, virulentes. Pour Smeall (128) le type III (mucosus) est caractérisé par sa virulence particu-

lière, le type II et le type I le seraient beaucoup moins. Stillmann (129), Adler (7), Pontano (116), Wirth (146), Farioli (44) dans leurs études respectives arrivent à des conclusions analogues.

Récemment Gundel (57-58) reprenant la question et l'étendant à 5.116 cas, conclut que les méningites secondaires aux pneumonies sont attribuables à des pneumocoques du type I, II ou X moins virulent que le type III.

Le fait que le pneumocoque de notre observation 3 était du type X ne semble pas *a priori* avoir donné à l'évolution de la méningite des caractères bien différents de ceux observés dans les cas 1 et 2 où il s'agissait de pneumocoque type II. Par contre, dans l'observation n° 4 le pneumocoque bien que du type X a été virulent puisqu'il y a eu mort du malade correspondant à une virulence expérimentale assez marquée pour la souris (septicémie mortelle en 28 heures), ainsi dans ce même groupe X nous avons eu un cas de guérison et un se terminant par la mort. Il semble que cette question de virulence liée à la détermination de groupe soit à reprendre, elle mériterait d'être étudiée spécialement avec les pneumocoques des méningites sans réaction leucocytaire et il faudrait un grand nombre d'observations pour pouvoir conclure utilement.

Les résultats de l'inoculation directe du liquide céphalo-rachidien s'est montrée assez constante. Dans les trois premiers cas où la souris a résisté il y a eu cliniquement guérison des malades, au contraire,

dans notre 4^e observation, la virulence expérimentale a été de pair avec la gravité de l'affection qui a été suivie de mort pour l'enfant. Nous pensons donc qu'il y a lieu pour juger de la virulence du pneumocoque des méningites de tenir compte des résultats de l'inoculation du liquide céphalo-rachidien lui-même. Dans le cas n° 2 le fait d'avoir eu recours à la culture et au passage sur bouillon de foie a augmenté la virulence du germe puisque la souris est morte en 2 jours au lieu de 5. Si cette virulence a pu ainsi être exaltée expérimentalement par simple passage en milieu favorable ne doit-on pas admettre que le pneumocoque en cause n'était doué que d'une virulence atténuée ? De même dans le cas n° 3 c'est seulement après réinoculation du pus de l'abcès local que nous avons obtenu la mort de la souris, c'est-à-dire après exaltation de la virulence du pneumocoque par passage à l'animal.

D'après nos recherches, peu nombreuses il est vrai, il nous semble préférable de prendre comme test de virulence du pneumocoque, l'action de l'inoculation directe du liquide céphalo-rachidien à la souris et de ne pas avoir recours à des artifices de culture qui modifient cette virulence.

D'autre part, l'étude du phénomène de Neufeld nous a donné des résultats cadrant avec ceux des inoculations à la souris.

La virulence atténuée, constatée du point de vue expérimental, avec les pneumocoques de nos trois premières observations semble légitimer, à notre avis,

l'évolution favorable que nous avons observée. Plusieurs auteurs ont pensé que cette virulence atténuée pouvait expliquer aussi l'absence de réaction leucocytaire dans le liquide céphalo-rachidien, mais Widal (147) a fait remarquer à ce propos l'instabilité de ce liquide ; le moindre trouble apporté à son isotonie, une injection de sérum par exemple, suffit à déclencher un afflux de leucocytes. Comment admettre dans ces conditions que la présence d'un grand nombre de microbes, même de virulence atténuée, n'ait aucun retentissement sur la formule cytologique ?

Entre le pouvoir toxique des sécrétions microbiennes et leur pouvoir chimiotaxique vis-à-vis des leucocytes, il n'y a pas de relation. Chardon (20 *bis*), dans sa thèse, rappelle à ce sujet les expériences de Chantemesse et de Podwynotsky qui constatèrent qu'une culture peu virulente injectée sous la peau provoque un afflux leucocytaire alors qu'une même culture très virulente injectée dans des conditions semblables n'a plus aucun pouvoir attractif sur les globules blancs. De nombreuses observations cliniques ont confirmé ces faits, tel staphylocoque doué d'une faible virulence entraînera cependant des suppurations profondes alors qu'un streptocoque très virulent ne produira aucun afflux de polynucléaires mais un état septicémique grave.

Les premiers, Rist et Boudet (120 *bis*), à propos d'une méningite sans réaction leucocytaire et à bacille indéterminé ont voulu voir dans ce chimiotaxisme

négalif une explication quant à l'absence de toute réaction leucocytaire. Cette théorie peut être rapprochée de celle d'Achard et Ramond (6). Pour ces auteurs la dissociation cyto-bactériologique du liquide céphalorachidien est due à une sidération des défenses organiques. Certaines observations donnent bien l'impression en effet d'un fléchissement grave des réactions de défense avec évolution clinique plus ou moins suraiguë. Cette théorie explique d'une façon satisfaisante les cas nombreux où l'évolution foudroyante a entraîné rapidement la mort du sujet. Ce fut le cas de notre dernière observation où le nourrisson a succombé 3 jours après le début des signes méningés. Mais ce mécanisme de sidération ne peut être retenu dans les cas où l'évolution a été favorable.

Un certain nombre d'auteurs avec Lafforgue (73), Bickel (17) admettent une cause purement locale conforme à l'explication proposée par Widal (144). Considérant la susceptibilité des méninges, il s'agirait, pour cet auteur, soit d'un phénomène de sédimentation, les leucocytes se décantant dans le cul-de-sac arachnoïdo-piémérien, tandis que les microbes surnagent, soit d'une coagulation de la fibrine se déposant à la surface cérébrale en englobant dans sa trame la plupart des leucocytes. Cette hypothèse s'accorderait avec l'action fibrinogène du pneumocoque et expliquerait que ce microbe soit le plus habituellement en cause dans ces formes de méningite sans réaction leucocytaire, mais elle fait mal comprendre la pullulation si spéciale des germes.

Il semble ainsi assez difficile de trouver une explication pathogénique commune à tous les cas de méningite sans réaction leucocytaire.

Quant au pronostic nous ne pensons pas qu'il puisse s'appuyer sur la formule cytobactériologique du liquide céphalo-rachidien, forme suppurée ou variété avec dissociation cytobactériologique, ont l'une et l'autre une évolution favorable ou au contraire mortelle. Ainsi nos trois premières observations suivies de guérison et la quatrième qui s'est terminée par la mort n'en présentaient pas moins le même contraste entre la pauvreté cellulaire et la pullulation microbienne dans le liquide céphalo-rachidien. L'évolution de la méningite à pneumocoque quelle que soit sa forme est, avant tout, fonction de la virulence du germe et aussi de la résistance plus ou moins grande que lui oppose l'organisme.

CONCLUSIONS

1^o Les méningites à pneumocoque sans réaction leucocytaire et avec pullulation microbienne sont d'un pronostic aussi grave que les méningites sans dissociation cyto-bactériologique.

2^o Bien que sans réaction leucocytaire, certains cas de méningite à pneumocoque peuvent avoir une évolution favorable. Nous en avons personnellement observé 3 cas qui se sont terminés par la guérison complète sans séquelle.

3^o Dans ces 3 observations, l'étude du pneumocoque en cause nous a montré qu'il s'agissait de germes à virulence atténuée. Comme test nous avons adopté l'inoculation directe du liquide céphalo-rachidien à la souris de préférence au microbe isolé des cultures qui peuvent modifier la virulence du germe en cause. Le phénomène de Neufeld nous a paru concorder avec les résultats donnés par l'inoculation directe du liquide à la souris. Quant à l'étude des races de pneumocoque nous n'avons pu,

sur le peu de cas observés, en tirer de conclusions utiles.

4^o Nous avons observé une méningite sans réaction leucocytaire avec pullulation microbienne du liquide céphalo-rachidien suivie de mort rapide coïncidant avec un pneumocoque particulièrement virulent.

5^o Le petit nombre de cas que nous avons eu l'occasion d'observer et l'impossibilité de toute vérification anatomo-pathologique ne nous ont pas permis de nous faire une opinion quant à la pathogénie exacte de ces formes de méningite avec dissociation cyto-bactériologique.

VU : *Le Doyen,*
ROUSSY

VU : *Le Président de la Thèse,*
BEZANÇON.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

1. ACHARD. — Microbes sans cellules dans le liquide de la ponction lombaire (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, nov. 1908, n° 33, p. 544).
2. ACHARD. — Méningites purulentes à pneumocoque (*Journal des Praticiens*, 20 août 1921, t. XXXV, n° 34, p. 545).
3. ACHARD. — Méningite pneumococcique à forme explosive et à début insidieux. Clinique de Beaujon, 3^e série, 1928, p. 128.
- 3 bis. ACHARD. — Herpès et méningite (*Journal des Praticiens*, n° 43, 22 oct. 1932, p. 689).
4. ACHARD et GRENET. — Méningite pneumococcique terminée par la guérison avec persistance d'une légère parésie brachiale (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 7 nov. 1906, p. 926).
5. ACHARD et LAUBRY. — Méningite à pneumocoque : résultats de la ponction lombaire (*Gaz. Hebd. de Méd. et de Chirurgie*, 3 avril 1902).
6. ACHARD et RAMOND. — Méningite pneumococcique à forme foudroyante. Richesse microbienne et pauvreté cellulaire du liquide de la ponction lombaire (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1908, n° 33, p. 545 et 8 juin 1906, p. 588).
7. H. ADLER. — Ueber pneumokokken typen und pneumokokken immunitat (*Zeitschr f. Hyg.*, t. CI, p. 140, 1923).
8. ARMSTRONG. — A swift and simple method for deciding pneumococcal type (*Brit. Med. Journ.*, 7 fév. 1931, p. 214).
- 8 bis. BALDUZZI. — Méningite à diplocoque lancéolé consé-

- cutive à une fracture de la base du crâne (*Gaz des Hosp. et de Clin.*, 19 janv. 1908).
9. BARD. — Xanthochromie du liquide céphalo-rachidien (*Semaine Médicale*, 1903).
 10. BERNSTEIN. — Les données actuelles du liquide céphalo-rachidien (*Thèse Strasbourg*, 1933).
 11. BEZANÇON. — Précis de microbiologie clinique.
 12. BEZANÇON et GRIFFON, — Recherches sur le mode de développement et la vitalité du pneumocoque dans les divers sérums (*Soc. de Biologie*, 19 février 1898).
 13. BEZANÇON et GRIFFON. — Milieu de diagnostic et milieu de conservation du pneumocoque (*Soc. de Biologie*, 12 mars 1898).
 14. BEZANÇON et GRIFFON. — Présence constante du pneumocoque à la surface de l'amygdale (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 15 avril 1898).
 15. BEZANÇON et GRIFFON. — Caractères distinctifs entre le méningocoque et le pneumocoque par la culture des sérums (*Soc. Méd. des Hôp.*, 9 décembre 1898).
 16. BHAGEERNTTY. — Formes curables de la méningite à pneumocoque (*Thèse Paris*, 1930).
 17. BICKEL. — A propos d'un cas de méningite pneumococcique primitive foudroyante (*Ann. de Médec.*, février 1922, p. 68).
 18. BLAKE. — Méthodes pour la détermination des types de pneumocoque (*Journ. of. Exp. Médec.*, 1917, t. XXVI, p. 67).
 19. BOULAY. — Affections à pneumocoque indépendantes de la pneumonie franche (*Thèse Paris*, 1891).
 20. CASTAIGNE et DEBRÉ. — Méningite très riche en pneumocoque et sans réaction leucocytaire du liquide céphalo-rachidien (*Bull. Soc. Médec. Hôp. Paris*, n° 35, 1908, p. 587).
 - 20^{bis} CHARDON. — Envahissement massif du liquide céphalo-rachidien par des micro-organismes et absence de réactions cellulaires au cours des méningites cérébro-spinales (*Thèse Paris*, 1911).
 21. CHICKERING. — Phénomène de l'agglutination dans la

- pneumonie lobaire (*Journ. of. experim. Médec.*, 1^{er} décembre 1914, t. XXX, p. 559).
22. CHURCHILL. — On the bacteriology of meningitis (*Arch. of. Pediatr.*, déc. 1907).
23. CLAR. — Recovery from pneumococcal meningitis (*Lancet*, CCXXIII^e, n^o 5703, 17 déc. 1932, p. 1330).
24. CLAUDE. — Méningite séreuse. Questions neurologiques de Pierre Marie. Masson, 1922.
25. COLIN. — Acad. Médec. Paris, 7 mai 1895.
26. COMBY. — Méningisme chez les enfants (*Soc. Médec. des Hôp.*, 20 décembre 1895, p. 833).
27. CORNIL et DURANTE. — Académie de Médecine de Paris, 5 mars et 7 mai 1895.
28. COTONI. — La virulence des pneumocoques (*Thèse Paris*, 1912).
29. COTONI. — Étude sur le pneumocoque (*Ann. I. Pasteur*, t. XXVII, 1913, p. 289).
30. COTONI. — Les pneumocoques in NATTAN-LARRIER, t. II, p. 833. Doin, édit. 1934.
31. COTONI et TRUCHE. — Virulence des pneumocoques humains et animaux pour le lapin et le cobaye (*Ann. I. Pasteur*, 1912, t. XXVI, 530).
32. COTONI et TRUCHE. — Études sur le pneumocoque, agglutination des pneumocoques humains et animaux (*Ann. I. Pasteur*, avril 1912).
33. COTONI, TRUCHE, M^{lle} RAPHAEL. — Pneumocoques et affections pneumococciques (*Monographie de l'Institut Pasteur*. Masson, édit. 1922).
34. CREACH. — Report of a case of pneumococcal meningitis as a primary infection with complete recovers (*Journ. R. Army medec. corps*, CIX, n^o 3, sept. 1932, p. 212).
35. DEBRÉ. — Méningite cérébro-spinale à liquide céphalo-rachidien riche en cocci et pauvre en leucocytes (*Bull. Soc. Anatomique*, oct. 1908).
36. DERVITTE. — Méningite pneumococcique au cours d'une fièvre typhoïde (*Bull. de la Soc. Médec. de Belgique*, 1908, p. 308).
37. DÉVÉ. — Pneumococcie méningée sans méningite au cours

- d'une pneumonie conjugale. guérison. (*Normandie médicale*, 10 mars 1909, p. 114, t. XXV, n° 5).
38. DUCASTAING. — Sur un cas bénin de méningite à pneumocoque cliniquement primitive (*Revue Neurologique*, 30 mars 1913, t. XXI, n° 6, p. 361).
39. DOCHEZ et GILLEPSIE. — Classification biologique des pneumocoques par les réactions immunologiques (*Journ. of the Americ. Medec. Associat.*, 1913, Vol. LXI, p. 727).
40. DOPTER. — *Soc. Médec. des Hôp.*, n° 33, p. 512, 6 novembre 1908.
41. DOPTER et SACQUEPÉE. — Bactériologie, 4^e édit., Baillière édit., 1933.
42. DUPRÉ. — Reflexions sur le méningisme (*Congrès de Médec. de Lyon 1894 et Soc. Méd. des Hôp.*, 1900).
43. ETIENNE. — Méningisme cérébro-spinal au cours d'une broncho-pneumonie (*Soc. de Médec. de Nancy*, 21 avril 1909, in *Revue Médec. de l'Est*, 1909).
44. FARIOLI. — Sulla presenza di pneumococchi attenuati del liquido cefalo rachidiano d'una bambina affetta da infezione pneumococcica con esito in guarigione (Sur la présence d'un pneumocoque à virulence atténuée dans le liquide céphalo-rachidien d'un enfant atteint d'affection pneumococcique suivie de guérison) (*Rev. clin. Pediatr.*, 1933, n° 4).
45. FISCHER et SCHERRER. — Quelques particularités bactériologiques et cytologiques dans la méningite cérébro-spinale (*Paris médical*, 25 août 1909).
46. FORTIN. — Sur certains facteurs de guérison de la méningite à pneumocoque (*Thèse Paris*, 1923).
47. GALLIARD. — Méningite pneumococcique foudroyante sans pneumonie (*Bull. et Mém. de la Soc. Médic. des Hôp. Paris*, 19 mai 1899).
48. GAUJOUX et MAILLET. — *Annales de Médecine et de Chirurgie infantile*, 15 févr. 1910.
49. GILLES DE LA TOURETTE. — A propos du méningisme (*Soc. Médec. des Hôp.*, 10 janvier 1896, p. 6).
50. GRASSET. — Pneumococcie méningée (*Semaine Médic.*, 7 mars 1894, p. 105).

51. GROS et BAUER. — Pullulation microbienne et rareté des éléments leucocytaires dans le liquide céphalo-rachidien d'un cas de méningite pneumococcique suraiguë (*Soc. Neurologie*, séance du 3 avril 1913, in *Revue Neurologique*, du 30 avril 1913, n° 8, p. 574).
52. GAUTHIER. — Guérison et curabilité des méningites aiguës (*Thèse Lyon*, 1908).
53. GUERBET et HIDEUX. — Un cas de méningite à pneumocoque sans réaction leucocytaire au cours d'une pneumonie (*Normandie Médicale*, 1^{er} juillet 1925, t. XXXIV, n° 7, p. 153).
54. GUICHOT. — Les méningites cérébro-spinales primitives à pneumocoque (*Thèse Lyon*, 1912).
55. GUILLAIN-VINCENT. — Délire suraiguë au cours d'une pneumonie. Présence de pneumocoque dans le liquide céphalo-rachidien sans éléments figurés (*Soc. Médic. des Hôp.*, 21 janvier 1910 p. 37).
56. GUILLEMOT et RIBADEAU-DUMAS. — Quelques particularités bactériologiques et cytologiques d'un cas de méningite cérébro-spinale (*Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, nov. 1908, n° 33, p. 510).
57. GUNDEL. — Ueber pneumokokken typen (*Ergele der Hyg.*, 1931, t. XII, p. 132).
58. GUNDEL. — Typendifferenzierung und pneumokokken Krankheiten. (*Zeitsch. f. Hyg.*, t. CXV, 1933, p. 495 et 654).
59. GUNDEL et WASU. — Die bedeutung der virulenz des erregers für die pathogenese menschlicher Pneumokokken Krankheiten (Signification de la virulence de l'agent pathogène dans l'origine des affections pneumococciques) (*Zeitschr. für Hyg.*, t. CXII, 1931, p. 436).
60. HANOT. — *Archives générales de Médecine*, 1886.
61. HARKAVY. — Recovery from pneumococcal meningitis. (*Journ. Amer. Medic. Assoc.*, t. XC, 1928 p. 597).
62. HENRY. — Pneumococcal meningitis (*Lancet*, CCXXIII, n° 5703, 17 déc. 1932, p. 1335).
63. HUCHARD. — Méningisme hystérique (*Soc. Médic. des Hôp.*, 13 décembre 1895, p. 827).

64. HUDELO et MERLE. — Deux cas de méningite cérébro-spinale (*Bull. et Mém. Soc. Médic. des Hôp. Paris*, 11 mars 1909).
65. HURXTAL. — Meningitis (*Journal Americ. Med. Assoc.*, n° 19, 13 mai 1933, p. 1489).
66. HUTINEL. — Nouveau traité de médecine et de thérapeutique.
67. HUTINEL. — Des méningites à pneumocoques et des symptômes méningitiques dans les pneumonies (*Sem. Médic.*, 1892, p. 249).
68. HUTINEL. — *Soc. Médic. des Hôp. de Paris*, 10 janvier 1896, p. 7).
69. HUTINEL. — Les méningites non suppurées (*Rev. Mens. des Malad. de l'Enf.*, avril 1902).
70. HUTINEL. — *Progrès Médical*, 1909.
71. IMMERMANN et HELLER. — Pneumonie et méningite (*Deutsch Arch. f. Klin. medic.*, 1869).
72. LAFFORGUE. — La forme leucocytaire de la pneumococcémie méningée (*Province Médicale*, 18 nov. 1911).
73. LAFFORGUE. — Les méningites à pneumocoques (*Paris Médical*, 3 août 1912, p. 234).
74. LAFFORGUE. — Pneumococcie méningée parapneumonique. (*Bull. et Mém. Soc. Médic. des Hôp. Paris*, 18 févr. 1921, p. 264).
75. DE LAPERSONNE. — Méningites à pneumocoques après l'énucléation et les opérations orbitaires (*Soc. Franç. d'ophtalm.*, 1897).
76. LAUBRY et MARCHAL. — Méningite à pneumocoque sans réaction leucocytaire (*Gaz. hebdom. de Médec. et de Chirurgie*, 3 avril 1912, p. 301).
77. LEMIERRE. — Méningites pneumococciques curables, in maladies infectieuses. Masson, 1935, p. 258.
78. LEMIERRE et VAUCHER. — Méningite à pneumocoque sans réaction leucocytaire (*Journal de Médecine Interne*, 10 oct. 1910).
79. LESIEUR, FORMENT et COUROZIEZ. — Un nouveau cas d'hémiplégie pneumonique avec pneumococcie méningée (*Soc. Médic. des Hôp. de Lyon*, 23 janvier 1912).

80. LESIEUR, FROMENT et GARIN. — Hémiparésie pneumococcique et pneumococcie méningée sans réaction leucocytaire du liquide céphalo-rachidien (*Soc. Médic. des Hôp.*, 19 nov. 1909, t. XXVI, n° 35, p. 570).
81. LESNE et SIMON. — Méningite à pneumocoque sans réaction leucocytaire (*Soc. Pédiatrie*, 18 janvier 1910).
82. LEVI (Charles). — De la méningite séreuse due au pneumocoque (*Arch. de Médéc. experim.*, 1897, p. 49).
83. LÉVY. — Étude du diagnostic différentiel entre les pneumocoques et les streptocoques (*Virch. Archiv.*, 1907, Bd. CLXXVII).
84. LÉVY-BRUHL. — Virulence marquée pour le cobaye de quelques échantillons de pneumocoque type III (mucosus) peu virulents pour le lapin (*C. R. Soc. Biol.*, t. XC, 1923, p. 1446).
85. LÉVY-BRUHL. — Recherches sur le pneumocoque III. Pneumococcus mucosus (*Ann. Inst. Past.*, t. XLI, 1927, p. 458).
86. — LISTER. — Réactions sérologiques du pneumocoque de différentes origines (*Public. du South African Institute for med. Res.*, 22 déc. 1913, Johannesburg).
87. — MARFAN. — *Semaine médicale*, 1896, p. 234 et *Presse Médicale*, du 8 septembre 1897.
88. MARGINESU-CORDA. — Studi sui pneumococchi. Nota I. De l'esistenza di var tipi di pneumococco (*C. R. R. Accademia die Fisioc. in Sienn*, 30 déc. 1921).
89. MATHERS. — La variété de pneumocoque causant la pneumonie lobaire, étude spéciale de leurs différences biologiques (*Journ. of inf. discases*, 1915, t. XVII, p. 514).
90. Mc AULEY HILLIARD. — Recovery from pneumococcal meningitis (*Britisch med. Journ.*, n° 3760, 28 janvier 1833, p. 139).
91. MÉNÉTRIER et AUBERTIN. — Méningite cérébro-spinale primitive à pneumocoque (*Bull. Soc. Anatomique*, avril 1902, n° 4, p. 373).
92. MÉNÉTRIER et STEVENIN. — Pneumococcie et Pneumonie, in *Nouveau traité de Médecine de ROGER, WIDAL, TEISSIER*, fasc. I, Masson 2^e édit., 1925.

93. — MÉRY et PARTURIER. — Un cas de méningite à pneumocoque présentant des caractères bactériologiques particuliers (*Bull. Soc. Médéc. des Hôp.*, nov. 1908, n° 34, p. 576).
94. MESTREZAT. — Le liquide céphalo-rachidien normal et pathologique, Paris, 1912).
95. MILIAN. — La ponction lombaire.
96. MONIER, VINARD et DONZELOT. — Méningite purulente à pneumocoque, absence de réaction cellulaire dans le liquide céphalo-rachidien. (*Soc. Médic. des Hôp. Paris*, 21 fév. 1913, p. 468).
97. MONIER, VINARD et TEISSIER. — Méningite purulente à pneumocoque, absence de réaction cellulaire dans le liquide céphalo-rachidien (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, t. XXIX, n° 7, p. 468, 27 février 1913).
98. MORAX. — Recherches bactériologiques sur l'étiologie des conjonctivites aiguës (*Thèse Médecine Paris*, 1894 et *Précis d'ophtalmologie*, 1913).
99. MOUISSET et NOVE-JOSSERAND. — Méningite chez les pneumoniques (*Lyon Médical*, 1909, t. II).
100. NATAN, LARRIER. — *Traité de microbiologie*, t. II, Doin édit., 1934.
101. NEUFELD. — Action bactériologique spécifique de la bile (*Zeitsch. f. Hyg.*, t. XXXIV, 1900, p. 454).
102. NEUFELD et HAENDEL. — Pneumokokken in Handbuch der pathogenen mikroorganismen (Koll Wassermann, 1912, 4^e édit.).
103. NETTER. — Méningite due au pneumocoque avec ou sans pneumonie (*Arch. gén. de Méd.*, mars et avril 1887).
104. NETTER. — Méningites aiguës non tuberculeuses (*Rev. Malad. Enfance*, nov. 1900).
105. NETTER et DEBRÉ. — La méningite cérébro-spinale, Paris, 1911.
106. NICOLLE et ADIL BEY. — Action de la bile sur le pneumocoque et diverses autres bactéries (*Ann. I. Past.*, 1907, p. 20).
107. NICOLLE et DEBAINS. — Sur les races de pneumocoque

- avec remarques générales sur les antigènes (*Bull. Ac. Médéc.*, 24 juin 1919).
108. NICOLLE et DEBAINS. — Etude sur le pneumocoque et races de pneumocoque (*Ann. I. Pasteur*, t. XXXIV, avril 1920, p. 177).
109. NOBÉCOURT⁴PARAF et BONNET. — Recherches épidémiologiques sur les affections à pneumocoque des nourrissons. Etude des pneumocoques dans une crèche d'hôpital (*Presse Médicale*, 19 mai 1920).
110. PAISSEAU. — *Paris Médical*, 1923.
111. PAISSEAU et ALAJOUANINE. — Pneumococcie méningée curable avec délire aigu au cours d'une pneumonie double (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 30 nov. 1923, p. 1625).
112. PAISSEAU, ALAJOUANINE et DUCHON. — Pneumonie terminée par méningite (*Soc. Médic. des Hôpit. Paris*, 1^{er} juin 1923).
113. PATHOIR et DEBRON. — Méningite à pneumocoque sans réaction leucocytaire (*Echo Médical du Nord*, 15 janvier 1905).
114. PHILIBERT. — *Manuel de Bactériologie Médicale*. Masson, édit., 2^e édit.
115. PISSAVY et GUGGENHEIM. — Méningite avec infection microbienne abondante sans réaction leucocytaire du liquide céphalo rachidien (*Soc. Méd. des Hôp.*, 11 juin 1909, p. 1224).
- 115 bis. POUILLOT. — Méningites à pneumocoques avec dissociation cyto-bactériologique et envahissement massif du liquide céphalo-rachidien (*Thèse Paris*, 1925).
116. PONTANO. — Tipi di pneumococchi in italia (*Ann. d'Igiene*, t. XXXII, juillet 1922, p. 525).
117. QUINCKE. — Ueber meningitis serosa (*Vol. Sam. Kl. Wort*, 1893, n° 67).
118. RIBADEAU-DUMAS et DEBRÉ. — Envahissement massif du liquide céphalo-rachidien par des mirco-organismes et absence de réactions cellulaires au cours des méningites cérébro-spinales (*Presse Médicale*, 16 janv. 1909).
119. RILLIET et BARTHEZ. — *Traité des maladies de l'enfance*, Paris, 2^e édition, 1861.

120. RISER. — Données actuelles sur le liquide céphalo-rachidien. Masson. 1929.
- 120 bis. RIST-BOUDET. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 16 nov. 1908.
121. ROGER, WIDAL, TEISSIER. — Nouveau traité de Médecine, Fascicule XX, Pathologie du système nerveux. Masson, 1935.
122. ROLLY. — Pronostic et évolution de la méningite à pneumocoque (*Deutsch. Medic. Woch.*, n° 17, 27 avril 1911).
123. SACQUEPÉE. — Les types de pneumocoques (*Soc. Biologie*, 15 oct. 1921).
124. SACQUEPÉE. — Les types de pneumocoque dans les complications pulmonaires de la grippe (*Soc. Biologie*, 29 oct. 1921).
125. SCHERB.. — Essai sur la pneumococcie méningée primitive (*Th. Montpellier*, 1894).
126. SICARD. — Le liquide céphalo-rachidien. Masson, édit.
127. SICARD et HAGUENEAU. — Les méningites à pneumocoque, in Pathologie des méninges, p. 454, du *Nouveau traité de Médecine*, Fasc. XX, Masson, 1935 et p. 504.
128. SMEALL. — Types of pneumococci in relation to disease (*Brit. Medic. Journ.*, 18 avril 1931, p. 661).
129. STILLMANN. — A Study of atypical type II pneumococci (*Journ. of. Exp. Medecine*, t. XXIX, 3 mars 1919, p. 251).
130. SURUGUE. — De la méningite compliquant la pneumonie (*Thèse Paris*, 1875).
131. TALAMON. — Société Anatomique, 1883.
132. Méningite cérébro-spinale à pneumocoque avec fracture du crâne ignorée (*Soc. Anatomique Paris*, 13 nov. 1903).
133. THOMSEN et CHRISTENSEN. — Contribution à la connaissance des types de pneumocoque (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXIV, 1921, p. 327).
134. TRIBOULET, RIBADEAU-DUMAS et MÉNARD. — Lombrie, cose, méningite à pneumonie mortelle, variations de la formule leucocytaire. (*Bull. Soc. Méd. Hôp.* n° 34, p. 519, 13 nov. 1908).
135. TRUCHE et COTONI. — Conservation de la virulence du

- pneumocoque humain pour la souris (*Ann. I. Past.*, 1912, t. XXVI, p. 1).
136. TRUCHE, COTONI, M^{lle} RAPHAEL. — Etudes sur le pneumocoque. Action de la bile sur les pneumocoques humains et animaux. (*Ann. I. Past.*, t. XXVII oct. 1913, p. 886).
137. TRUCHE, CRAMER, COTONI. — Etudes sur le pneumocoque, virulence du pneumocoque humain pour la souris (*Ann. I. Past.*, 1911, t. XXV, p. 480).
138. URQUHART. — Serological and morphological characteristic of the pneumococcus (*Lancet*, XII, 1921, p. 1313).
139. VINCENT et BERDET. — Méningites séreuses (*Semaine des Hôpit. de Paris*, t. VIII, n° 12, 30 juin 1932, p. 377).
140. VOISIN. — Les méninges au cours des infections aiguës de l'appareil respiratoire (*Thèse Paris*, 1904).
141. VOISIN et STEVENIN. — La méningite à pneumocoques. (*Gaz. des Hôpitaux*, 4 et 11 janvier 1913, p. 5 et 53).
142. WADE, OLIVIER. — Further observations on a rapid method of pneumococcus typing (*Journ. of. Inf. Dis.*, t. XXIX, p. 518).
143. WEICHSELBAUM. — *Wien medic. Jahrb.*, 1886.
144. WIDAL. — Discussion sur les méningites à pneumocoque sans réaction leucocytaire (*Soc. Méd. des Hôp. Paris*, Séance du 6 nov. 1908, comptes-rendus, p. 512).
145. WIDAL, SICARD, RAVAUT. — Cyto-diagnostic (*Soc. Biolog.*, 13 oct. 1900, p. 838).
146. WIRTH. — Die pneumokokken typen in der O. R. L. (*Centralbl. f. Bakt.*, I, t. C. II, 1927, p. 40).
147. WIDAL, GADAUD-LEMIERRE. — Présence du pneumocoque dans le sang des pneumoniques (*Soc. Méd. des Hôp.*, 3 avril 1903).

IMPRIMERIE R. BUSSIÈRE, SAINT-AMAND (CHER). FRANCE. — 25-9-1935

